

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：胸腺癌、胸腺腫に対する抗 PD-1 抗体ニボルマブ適応拡大のための研究
2. 研究開発代表者：堀之内 秀仁（国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院  
呼吸器内科 医長）

### 3. 研究開発の成果

#### 1) 医師主導治験の企画、立案

PMDA 事前面談（平成 27 年 9 月）、医薬品戦略相談（対面助言、平成 27 年 11 月）を実施した。主な相談事項は試験デザインと症例数設定であり、胸腺癌が希少がんであること、承認された薬剤が存在しないことをふまえ、33 人の患者を対象とした、非対照の第 II 相試験を実施することが妥当であるとの回答を得た。平成 28 年度早期の医師主導治験開始を念頭に、PMDA の助言に基づいた医師主導治験実施計画書、それに基づく EDC（Electric data capture）システムの構築を平成 27 年度中に完了した。

#### 2) 医師主導治験実施

医師主導治験の実施に際して、治験調整事務局を国立がん研究センター中央病院に設置し、国立がん研究センター研究支援センターの支援のもと運用を開始した。胸腺癌は希少がんであり、特定の地域に偏った分布を示さないことから、全国の有力施設と協力した多施設共同第 II 相試験の体制を構築した。平成 27 年度第 1 回班会議（平成 28 年 1 月開催）において、共同研究体制の説明、プロトコル概要説明・質疑、附随研究の概要説明・質疑、効果安全性委員会の構成などについて、協力施設の責任医師、治験協力者等と協議を行い、多施設共同での医師主導治験実施体制を強固なものとした。

#### 3) 医師主導治験支援

胸腺癌に対する第 II 相試験実施に際して、試験実施計画書立案・作成、モニタリング体制の構築、データマネージメント、生物統計家による支援、監査などについて、国立がん研究センター研究支援センターによる支援を受ける体制を構築した。EDC システムは、同様の治験実施に実績ある企業との契約を締結し、平成 27 年度中に基礎構築を完了した。本試験の主要評価項目である奏効割合の評価に関しては、第三者による画像中央判定を予定し、平成 27 年度中に数社の候補を挙げ、平成 28 年度はじめには契約を完了し、試験開始に備える。さらに、小野薬品工業株式会社とのあいだで、医師主導治験実施に関わる契約を締結し、医師主導治験実施を実施する際に必要となる協力体制を構築した。

#### 4) 附随研究

胸腺癌に対して免疫チェックポイント阻害剤を使用する医師主導治験は世界的に見ても貴重であり、治験本体と連動するかたちで、附随研究計画を立案した。附随研究においては、胸腺癌にニボルマブを投与した際の有効性、安全性にかかわる諸因子を探索するために、腫瘍組織の免疫組織化学的検討、薬物動態に関わる指標の検討、各種サイトカインなど液性因子の解析、免疫反応に関わる遺伝子解析、免疫モニタリング等、多岐にわたる解析を計画した。